**Мелфалан, таблетки ФС**

**Мелфалан, таблетки**

**Melphalani tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат мелфалан, таблетки (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества мелфалана C13H18Cl2N2O2.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика мелфалана на хроматограмме раствора стандартного образца мелфалана гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия* (ОФС«Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора должен иметь максимумы при 260 нм и 301 нм. В качестве раствора сравнения используют метанол.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 25,0 мг мелфалана, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество мелфалана, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации мелфалана около 0,002 мг/мл.

*Раствор стандартного образца мелфалана гидрохлорида*. Около 62 мг (точная навеска) стандартного образца мелфалана гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 120 мл растворителя, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 100 мкл. |

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца мелфалана гидрохлорида:

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) мелфалана должен быть не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика мелфалана должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику мелфалана, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Количество мелфалана, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика мелфалана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика мелфалана на хроматограмме раствора стандартного образца мелфалана гидрохлорида; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца мелфалана гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание мелфалана гидрохлорида в стандартном образце мелфалана гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание мелфалана в препарате, мг; |
|  | 0,8933 | **–** | фактор пересчета мелфалана гидрохлорида на мелфалан. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) мелфалана C13H18Cl2N2O2.

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы, содержащие мелфалан, защищают от действия света и используют сразу после приготовления.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,5 г аммония ацетата, прибавляют 0,1 мл триэтиламина, 0,5 мл уксусной кислоты ледяной, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 50:950.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил 400:600.

*Растворитель.* Уксусная кислота ледяная—метанол 40:960.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 10 мг мелфалана, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 7 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца мелфалана для проверки пригодности системы, растворяют в 3 мл растворителя, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор нагревают при температуре 60 °C в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и перемешивают.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание:

Примесь G: 2*S*)-2-Амино-3-{4-[(2-{[(2*S*)-2-амино-{[бис(2-хлорэтил)амино]фенил}пропаноил]окси}этил)(2-хлорэтил)амино]фенил}пропановая кислота, PubChem 100964444;

примесь D: (2*S*)-2-Амино-3-{4-[(2-гидроксиэтил)(2-хлорэтил)амино]фенил}пропановая кислота, CAS 61733-01-5;

примесь J: (2*S*)-2-Амино-3-{4-[(2-хлорэтил)[2-(2-хлорэтокси)этил]амино]фенил}пропановая кислота, PubChem 100964442.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 ×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0– 20 | 100→0 | 0→100 |
| 20–25 | 0 | 100 |
| 25–27 | 0→100 | 100→0 |
| 27–35 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

 *Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используются хроматограммы раствора для проверки пригодности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу мелфалана для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Мелфалан – 1 (около 10 мин); примесь В– около 0,3; примесь D – около 0,6; примесь I– около 0,8; примесь G – около 1,4; примесь J– около 1,04; примесь Н– около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения:

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) мелфалана должен быть не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика мелфалана должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику мелфалана, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика мелфалана должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками мелфалана и примесью J должно быть не менее 2,5.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси G не должна превышать 5,4 площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,7 %);

– площадь пика примеси D не должна превышать семикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,5 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

Сумма примесей – не более 8,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности. (не более 0,05 %).

**Однородность дозирования**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

 **Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

 *Подвижна фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор250:750.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 10 мг мелфалана, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 120 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца мелфалана гидрохлорида*. Около 55 мг (точная навеска) стандартного образца мелфалана гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 120 мл растворителя, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |

*Время удерживания соединения*. Мелфалан – около 6 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца мелфалана гидрохлорида:

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) мелфалана должен быть не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика мелфалана должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику мелфалана, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание мелфалана C13H18Cl2N2O2в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика мелфалана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика мелфалана на хроматограмме раствора стандартного образца мелфалана гидрохлорида; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, г; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца мелфалана гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание мелфалана гидрохлорида в стандартном образце мелфалана гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание мелфалана в препарате, мг; |
|  |  | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | 0,8933 | **–** | фактор пересчета мелфалана гидрохлорида на мелфалан. |

**Хранение**. В защищённом от света месте при температуре от 2 до 8 °С.